

学位授与番号	医博甲第1220号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	石川 昇
学位論文題目	Inverse Correlation between mRNA Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-2 and Lymph Node Metastasis in Human Breast Cancer
論文審査委員	主査 教授 渡邊 洋 宇 副査 教授 宮崎 逸 夫 教授 岡田 保 典

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌細胞の組織浸潤性と遠隔臓器への転移に関わる細胞外マトリックス分解酵素関連因子としてウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター (u-PA) に着目し、乳癌組織におけるu-PA、プラスミノゲンアクチベーター阻害因子-1 (PAI-1) および-2 (PAI-2)、細胞膜受容体 (u-PR) の遺伝子発現を解析し、乳癌のリンパ節転移との関連性について検討した。さらに、u-PAの遺伝子発現に影響する因子として塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、 α 型トランスフォーミング増殖因子 (α -TGF)、エストロゲン受容体 (ER)、細胞接着因子E-カドヘリンならびにその裏打ち蛋白 α -および β -カテニンの遺伝子発現も併せて解析し、u-PAシステムとの相互関連について考察した。

乳癌組織50検体よりtotal RNAを抽出し、遺伝子発現を逆転写PCR法とそれに続くサザンプロット法により解析し、それらの発現様式と臨床病理学的所見を比較検討した。その結果、全50症例中リンパ節転移を有する22症例において、u-PAとu-PRの遺伝子発現はいずれも20症例 (90.9%) に認められ、PAI-1 遺伝子は17症例 (77.3%) に検出された。これに対して、PAI-2 の発現は3症例 (13.6%) に過ぎなかった。一方、リンパ節転移のない28症例においては、u-PA、u-PR、PAI-1 遺伝子に加え、PAI-2 遺伝子 (24症例; 85.7%) の発現が高頻度に認められた。u-PAシステム関連遺伝子の発現症例数とリンパ節転移の関連性を χ^2 検定により検討したところ、PAI-2 の発現とリンパ節転移が負に相関することが明らかになった。 $(p<0.0001)$ 。また、u-PRの発現はリンパ節転移と正の相関を示す傾向が認められた。さらに、リンパ節転移陽性症例においては、細胞接着因子E-カドヘリンの発現が著明に減弱していたこと ($p<0.05$) やE-カドヘリンとPAI-2 遺伝子の発現が正の相関関係 ($p<0.05$) を示したことから、E-カドヘリンの機能低下とu-PA活性の亢進が密接に関連することが示唆された。一方、同時に検索したbFGF、TGF- α 、ERの発現とu-PAシステムに関しては明らかな関連性は認められなかったが、ERの発現はE-カドヘリンの発現と有意に相関した。以上の結果より、u-PAは乳癌細胞の浸潤・転移において重要な細胞外マトリックス分解酵素であり、u-PAの活性制御にPAI-2 が特に重要な阻害因子として機能していることが示唆された。また、乳癌の転移においては細胞接着因子やホルモンがu-PAシステムと相互に関連し、転移・浸潤過程の一成因をなしていることが示唆された。特に、PAI-2 は予後予測の有用なマーカーとなるものと考えられた。

以上、本研究は乳癌の転移にu-PAシステムが重要な役割を担い、それらの遺伝子発現が細胞接着因子等の生体内分子との相互連関により制御されていることを明らかにした乳癌の転移機構の解明に寄与する有意義な論文と評価された。-